



Universidad de Valladolid

TRABAJO FIN DE GRADO

MEDICINA

Revisión sistemática:

**¿ES EL CRIBADO DEL PSA UN MÉTODO
EFECTIVO PARA LA PREVENCIÓN Y DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN VARONES
MAYORES DE 50 AÑOS?**

Autora

Julia Ruiz Vázquez

Tutora

Verónica Casado Vicente. Unidad Docente de Medicina
de Familia. Facultad de Medicina de Valladolid.

Valladolid, 31 de Mayo de 2017

RESUMEN

Tras el descubrimiento del antígeno prostático específico (PSA), este antígeno se ha generalizado como indicador para el cribado poblacional del cáncer de próstata en las consultas de Atención Primaria.

En la actualidad, estamos viviendo el auge en los métodos de cribado para diversas enfermedades, siendo la detección temprana del cáncer su objetivo principal.

Uno de los criterios fundamentales para que una enfermedad sea objeto de un método de cribado poblacional es que el tratamiento en estado presintomático disminuya más la morbimortalidad que el tratamiento en estado sintomático. Adicionalmente, debemos considerar que el tratamiento en estado presintomático no implique una disminución en los años de vida ajustados por calidad (QALYs).

El objeto de estudio consiste en demostrar si el PSA cumple las condiciones necesarias para ser un método de cribado del cáncer de próstata en varones asintomáticos a partir de los 50 años.

Para contestar a esta pregunta, dentro de los parámetros de la medicina basada en la evidencia (MBE), hemos formulado nuestra pregunta en formato PICO y hemos realizado una revisión sistemática, consultando las fuentes de datos y partiendo de seis sumarios de evidencia, restringiendo nuestra búsqueda a los últimos cinco años.

Tras el análisis sistemático realizado, podemos concluir que no se puede recomendar el cribado del cáncer de próstata en varones asintomáticos a partir de los 50 años. No obstante, en aquellos pacientes que presenten especial interés o que pertenezcan a grupos de riesgo, existe recomendación clara en la participación del paciente en la toma de decisiones compartidas.

PALABRAS CLAVE: PSA. Cribado, cáncer, 50 años, mortalidad

ABSTRACT

After the discovery of the prostate specific antigen (PSA), this antigen has been generalized as an indicator for the population screening of prostate cancer in Primary Care consultations.

Nowadays, we are living the boom in screening methods for several diseases, being early detection of cancer its fundamental objective.

To be the subject of a population screening method, treatment in the presymptomatic state must decrease morbidity and mortality more than treatment in symptomatic state. Additionally, we must consider that the treatment in the presymptomatic state does not imply a decrease in quality-adjusted life years (QALYs).

Our object of study was to demonstrate if the PSA has the conditions to be a method of screening for prostate cancer in asymptomatic males from the age of 50 years.

To answer this question, within the parameters of evidence-based medicine (EBM), we performed the following work, a systematic review based on six summaries of evidence, restricting our search to the last five years.

After the systematic analysis, we can conclude that prostate cancer screening can not be recommended in asymptomatic men aged 50 and over. However, in patients with special interest or who belong to risk groups, there is a clear recommendation on the patient's participation in the decision-making process.

KEYWORDS: PSA, screening, cancer, 50 years, mortality

ÍNDICE

1	OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	5
2	OBJETIVO DOCENTE.....	5
2.1	ENFOQUE DEL TRABAJO: "EVIDENCE BASED MEDICINE".....	5
2.2	LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	5
3	OBJETIVO DE INVESTIGACIÓN.....	7
3.1	INTRODUCCIÓN.....	7
3.1.1	DIAGNOSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	7
3.1.2	ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) COMO MARCADOR TUMORAL.....	8
3.2	DESARROLLO DEL TRABAJO.....	9
3.2.1	PREGUNTA PICO (10).....	9
3.2.2	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	9
3.2.3	BASES DE DATOS CONSULTADAS.....	10
3.2.4	RELACIÓN DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS Y ESPECIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS EMPLEADOS PARA VALORAR LA VALIDEZ E IMPORTANCIA.	10
3.3	RESULTADOS DEL TRABAJO.....	12
3.3.1	EXPOSICIÓN DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES.....	12
4	CONCLUSIONES E IMPLICACIONES PRÁCTICAS: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DANDO ESPECIAL IMPORTANCIA A SU APLICABILIDAD Y REPERCUSIONES PRÁCTICAS.....	18
5	BIBLIOGRAFÍA.....	20
6	ANEXO: RECOMENDACIONES.....	22

1 OBJETIVOS DEL TRABAJO

Este trabajo se plantea un doble objetivo:

- **Objetivo docente:** Aprender a realizar una revisión sistemática con el objetivo de encontrar la mejor evidencia disponible.
- **Objetivo de investigación:** Conocer la mejor evidencia disponible sobre el cribado con PSA en la prevención y detección del cáncer de próstata en varones mayores de 50 años.

2 OBJETIVO DOCENTE

2.1 ENFOQUE DEL TRABAJO: "EVIDENCE BASED MEDICINE"

En la práctica diaria, el médico debe enfrentarse a una serie de interrogantes a los que debe dar respuesta. La forma en que el médico formado en la que podríamos llamar "medicina clásica" responde a estas preguntas se basa en sus conocimientos teóricos y su experiencia, si esto no resultase suficiente recurre a libros y revistas médicas. Sin embargo, aunque esta aproximación resulta aún muy practicada presenta problemas, dado que generalizar a partir de la experiencia no sistematizada obtenida con un número limitado de casos, nos hará cometer con frecuencia errores.

Es por esto que, un grupo de médicos de la Universidad de McMaster (Canadá, 1992) inicia un nuevo movimiento de enseñanza y práctica médica, al que denominaron "Evidence Based Medicine" o en castellano Medicina Basada en la Evidencia (en adelante EBM o MBE). En este concepto aúnan la estadística y epidemiología con la práctica médica mediante la revisión sistemática. Estos autores se refieren a la EBM como "la utilización concienzuda, juiciosa y explícita de las mejores pruebas disponibles, en la toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes"⁽¹⁾ y se basa en la vinculación del conocimiento estadístico- epidemiológico con la práctica médica utilizando como metodología la revisión sistemática.

2.2 LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Para entender mejor que aporta la revisión sistemática es conveniente ponerla en relación con la revisión narrativa que es el enfoque que precede a la sistemática. Así, en la revisión narrativa para cada tema específico de estudio se seleccionaba un número determinado de trabajos y sólo se tenían en cuenta las conclusiones sin una valoración de las

características metodológicas o la calidad científica atribuible a cada uno de los trabajos incluidos (a lo sumo esta valoración era subjetiva).

Estas revisiones narrativas no carecen de valor y son ideales para poder responder preguntas referidas a aspectos generales de una condición, por ejemplo ¿qué es el cáncer de próstata?, es decir, preguntas que se pueden responder mediante libros académicos. Éstas representan el último eslabón en la pirámide jerárquica de la evidencia, ya que asumimos que la probabilidad de la existencia de sesgos es muy alta. En contraposición a la revisión narrativa clásica, la revisión sistemática viene a dotar de un mayor rigor tanto al proceso de selección de los trabajos como a la posterior integración y análisis de los resultados ⁽²⁾.

De esta manera, las revisiones sistemáticas son una forma de investigación que recopila y proporciona un resumen sobre un tema específico, orientado a responder a una pregunta de investigación. El aspecto fundamental de estas revisiones es que deben realizarse mediante un diseño preestablecido. En las revisiones sistemáticas, el objeto de la investigación son los estudios clínicos disponibles en los recursos electrónicos (bases de datos, metabuscadores...) y no los pacientes en sí ⁽³⁾.

Dentro de las revisiones sistemáticas, podemos distinguir entre revisiones sistemáticas cualitativas o revisiones sistemáticas cuantitativas, también llamadas metaanálisis. Las revisiones cualitativas no utilizan el análisis estadístico, de forma que presentan la evidencia en forma "descriptiva y son las que se conocen comúnmente como "revisiones sistemáticas". Las revisiones cuantitativas se apoyan en técnicas estadísticas, de forma que combinan "numéricamente" los resultados obtenidos frente a un estimador puntual, también denominado "metaanálisis". Los metaanálisis tratan de resumir en un valor numérico toda la evidencia correspondiente a un tópico específico, su objetivo es resolver los conflictos generados por diferentes resultados en varios estudios publicados ⁽²⁾.

3 OBJETIVO DE INVESTIGACIÓN

3.1 INTRODUCCIÓN

Antes de responder a la pregunta “**¿Es el cribado del PSA un método efectivo para la prevención y detección del cáncer de próstata en varones mayores de 50 años?**” mediante la revisión sistemática, conviene contextualizar el ámbito del trabajo.

3.1.1 DIAGNOSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

En España, al igual que en el resto de Europa, **el cáncer de próstata es el más diagnosticado**. Hay evidencias que correlacionan su incidencia, como en el resto de países desarrollados, a que desde principios de los años 90 se generalizó el uso del test del antígeno prostático específico (PSA).

Los datos disponibles son los siguientes: en España se diagnostican cada año en torno a 30.000 cánceres de próstata, fallecen 5.400 personas por su causa (representando el 8,6% de todas las muertes por cáncer en hombres) y supone la tercera causa de muerte por cáncer en el sexo masculino, tras el cáncer de pulmón y el colorrectal. La edad media de fallecimiento por cáncer de próstata en España es de 75 años ⁽⁴⁾.

Generalmente, la secuencia de diagnóstico realizada por el médico de familia será en primer lugar, tras un interrogatorio para conocer si presenta algún síntoma relacionado con la próstata, la realización de un tacto rectal y una determinación de los niveles de PSA.

Además, disponemos de otras herramientas en el diagnóstico del cáncer prostático, como el PCA 3, una sustancia producida por las células cancerosas que se detecta en la orina. Esta prueba, obtuvo la Conformidad Europea en Noviembre de 2006 y fue aprobada por la FDA en 2012 con el objetivo de decidir la repetición de una biopsia prostática en hombres de más de 50 años ⁽⁵⁾. En agosto de 2013, “The journal of urology” publica el artículo “Comparative Effectiveness Review: Prostate Cancer Antigen 3 Testing for the Diagnosis and Management of Prostate Cancer”, concluyendo que el PCA3 puede ser más sensible que el PSA total, pero parece tener utilidad limitada para detectar el cáncer de próstata (nivel 2 de evidencia) ⁽⁶⁾.

3.1.2 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA) COMO MARCADOR TUMORAL.

El PSA es una proteína producida, casi exclusivamente, en la próstata que se segrega junto con el semen en altas concentraciones. Una pequeña cantidad de esta proteína pasa a la sangre lo que permite que con una muestra de sangre se pueden determinar los niveles de PSA mediante un sencillo test de laboratorio. Aunque el objetivo inicial de la medición del PSA consistía en la detección de recurrencias o progresión de la enfermedad después del tratamiento, **desde principios de los años 90** está siendo **utilizado** en el **cribado del cáncer prostático** ⁽⁴⁾.

Sin embargo, el PSA como marcador tumoral **presenta los siguientes problemas**:

- La medición del PSA es una prueba poco sensible (la sensibilidad estimada de un corte de PSA de 4,0 ng/ml fue del 21% para detectar cualquier cáncer de próstata).
- El PSA tiene una capacidad discriminatoria más baja en hombres con hiperplasia prostática benigna sintomática.
- La edad y el mayor volumen prostático pueden explicar niveles altos de PSA sin que haya presencia de un cáncer de próstata.
- Existen variadas circunstancias que pueden alterar, discretamente, los valores normales de PSA y crear situaciones de falsa alarma.

Una primera valoración de su eficacia como marcador tumoral la obtenemos de los siguientes estudios: el ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) ha demostrado que la detección sistemática del PSA cada 2 - 4 años conduce a una reducción relativa de la mortalidad específica del cáncer de próstata del 21% a los 13 años de seguimiento. Sin embargo, este beneficio está compensado por los daños en términos de sobrediagnóstico y los efectos secundarios del tratamiento, lo que ha conducido a la clara recomendación contra el cribado de PSA del US Preventive Services Task Force en 2012. Con estos datos, Carlsson et al publican en Noviembre de 2016 en la revista "Cancer" un artículo en el que tras la realización de un MISCAN (pacientes de 55-69 años de Rotterdam y Goteborg) concluyendo que el cribado habitual por PSA y el posterior tratamiento en el cáncer de próstata se asocian a un beneficio moderado frente a un daño considerable, de forma que aconsejan cambiar las prácticas actuales ^(8,9).

Dado que las evidencias científicas, la práctica actual, la presión mediática y la demanda de la población son discordantes, con la revisión sistemática, trataremos de responder a la pregunta inicial analizando fuentes fiables de conocimiento científico.

3.2 DESARROLLO DEL TRABAJO

3.2.1 PREGUNTA PICO ⁽¹⁰⁾

Cuando desarrollamos MBE, la fase inicial debe consistir en formular una pregunta clínica, que puede ser o bien de carácter general o bien de carácter específico. Dado que nuestra revisión es específica, deberemos escoger una pregunta en **formato PICO: Pacientes, Intervención/Comparación y Resultados (Outcomes)**.

Cabe destacar que la pregunta debe ser específica y limitarse a una alternativa para facilitar la búsqueda de forma que la comparación es el único componente opcional en la estructura PICO, ya que pueden no existir alternativas ni el deseo de explorarlas.

Nuestra pregunta en formato PICO será por tanto la siguiente: **Marcadores tumorales en atención primaria: PSA. ¿Es el cribado del PSA un método efectivo para la prevención y detección del cáncer de próstata en varones mayores de 50 años?**

- **P: Varones de más de 50 años**
- **I: Medición del PSA**
- **C: No medición del PSA**
- **O: Disminución de la mortalidad por cáncer de próstata.**

3.2.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para abordar la búsqueda, dentro de las fuentes de información disponibles, es necesario **determinar cuál es la evidencia de cada fuente de forma rigurosa**, para ello, recurriremos a la clasificación de las fuentes de información más utilizada, la propuesta por Haynes ⁽¹¹⁾, según **un modelo piramidal de jerarquización de la evidencia** que cuenta con seis escalones, ordenados de menor a mayor evidencia: eEstudios, Sinopsis de eEstudios, Síntesis, Sinopsis de Síntesis, Sumarios y Sistemas (sistemas informatizados de apoyo a la toma de decisiones).

Nosotros **partimos del segundo escalón (Sumarios)** al no disponer de Sistemas de apoyo a la toma de decisiones en la medicina de atención primaria y, por ello, comenzamos la revisión en este escalón consultando UpToDate, para posteriormente consultar otras memorias como DynaMed, Fisterra, Cochrane Library, Tripdata base, GPC-MBE y ACVP EBM evidence updates.

Palabras clave (terminus MeSH) empleadas en la búsqueda: screening, PSA.

3.2.3 BASES DE DATOS CONSULTADAS

Relación de bases consultadas: UpToDate, DynaMed, Fisterra, Cochrane Library, Tripdata base, GPC-MBE y ACVP EBM evidence updates.

- Tipo de estudios incluidos: **Sumarios de evidencia: 6 referencias**
- Búsquedas complementarias:
 - Recomendaciones no hacer. Grupo de trabajo de la semFYC para el proyecto Recomendaciones no hacer ⁽¹²⁾.
 - Pubmed
- Filtros: PSA, screening, 50 years, mortality
- Restricciones. ÚLTIMOS 5 AÑOS

3.2.4 RELACIÓN DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS Y ESPECIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS EMPLEADOS PARA VALORAR LA VALIDEZ E IMPORTANCIA.

Se han consultado 6 sumarios de evidencia, que, como ya hemos dicho anteriormente, ocupan el quinto escalón en la clasificación de las fuentes de información.

Los sumarios consultados:

1. Hoffman RM. Screening for prostate cancer. This topic last updated: Mar 09, 2016. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016.
2. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 113802, Prostate cancer screening; [updated 2016 Jul 07, cited place cited date here]; [about 31 screens]. Available from <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113802>. Registration and login required.
3. FISTERRA: Guía clínica de Cáncer de próstata Fecha de la última revisión: 18/10/2012. SE CONSIDERA DESACTUALIZADO PARA LA REVISIÓN
4. Lic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004720. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.
5. TRIPDATA BASE: FAMILY PRACTICE NOTEBOOK:
http://www.fpnotebook.com/Uro/HemeOnc/PrstCncr.htm#fpnContent-panel-id_3

6. PREEVID: ¿Cuáles son las recomendaciones actuales (2016) sobre el cribado de cáncer de próstata mediante PSA, en un varón de 50 años, asintomático?

http://www.murciasalud.es/preevid.php?op=mostrar_pregunta&id=21192&idsec=453

Estos sumarios, se han formado a partir de:

	UpToDate	DynaMed	Cochrane	Tripdata Base	Preevid	TOTAL
I. Metaanálisis y/o revisiones sistemáticas	4	0	0	0	0	4
II. Ensayos clínicos	5	0	5	0	0	10
III. Cohortes, casos controles, serie de casos clínicos	9	0	0	0	0	9
IV. Consenso de profesionales	0	0	0	0	1	1
V. Guías de práctica clínica	12	7	0	5	2	26
VI. Sumario de evidencia	0	0	0	0	2	2
VII. Revisión narrativa	0	0	0	0	1	1
VIII. Información para pacientes	0	0	0	0	1	1

PALABRAS CLAVE EMPLEADAS:

PSA, screening, prostate cancer

ARTÍCULOS ENCONTRADOS:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002577531600172X>;

The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. Fleshner K, Carlsson SV, Roobol MJ.

3.3 RESULTADOS DEL TRABAJO

3.3.1 EXPOSICIÓN DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES.

1. **UPTODATE:** Screening for prostate cancer *Richard M Hoffman, MD, MPH, 2016*
Revisión por pares (peer review). Realizan una revisión por pares en la que analizan fundamentalmente 2 ensayos clínicos:

1. **European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)**
2. **Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial (EEUU).**

Conclusiones comunes a ambos estudios:

- Mientras que **la detección** de un cáncer de próstata ha aumentado de 1 de cada 11 a 1 de cada 6, **el riesgo de muerte** por cáncer próstata **se ha mantenido alrededor de 1 de cada 34 tras la llegada de la prueba de PSA**. Sin embargo, **la prostatectomía radical y las terapias de radiación** pueden conducir a **complicaciones inmediatas**:
 - i. **La mortalidad quirúrgica es aproximadamente de 1,1-0,5%**
 - ii. La **prostatectomía** radical puede **disminuir** sustancialmente la **función sexual** en el 20 al 70% de los hombres y conducir a problemas urinarios en el 15 al 50%.
 - iii. La **radioterapia** ha causado **disfunción eréctil** en 20 a 45% de los hombres con función eréctil previamente normal, **incontinencia urinaria** en 2 a 16% de hombres previamente continentes y disfunción intestinal en 6 a 25% de los hombres con intestino previamente normal.
- Actualmente, los ensayos clínicos son insuficientes para resolver esta cuestión, aunque la ERSPC encontró inicialmente un beneficio en la supervivencia con el cribado solo en el grupo de varones de 55 a 69 años.
- Aunque **la detección** del cáncer de próstata con PSA **puede reducir la mortalidad** por cáncer de próstata, **la reducción absoluta del riesgo es muy pequeña**. Sigue existiendo la **duda de si los beneficios de la detección precoz están compensados** por los posibles **daños en la calidad de vida**, incluyendo los riesgos del sobrediagnóstico y las complicaciones del tratamiento.
- Actualmente, **resulta fundamental que el paciente participe en la toma de decisiones**, por lo que los hombres candidatos potenciales al cribado deben ser capaces de decidir, previamente informados de forma adecuada.

- Considerar que los varones con una **esperanza de vida inferior a 10 años** no se beneficiarán de la detección del cáncer.
- Sugieren que las deliberaciones comiencen en hombres con promedio de edad de 50 años (**Grado 2B**).
- Sugieren que las discusiones comiencen a los 40-45 años en hombres con alto riesgo de cáncer de próstata, incluyendo hombres de raza negra, hombres con antecedentes familiares de cáncer de próstata, particularmente en parientes menores de 65 años y hombres a los que se conoce o probablemente tienen BRCA1 o mutaciones BRCA2 (*Grado 2C*).
- Sugieren **no realizar el examen rectal digital (TR)** como parte del examen (*Grado 2C*).
- La interrupción de la detección a los 65 años puede ser apropiada si el nivel de PSA es inferior a 1,0 ng / mL.
- Los hombres con un examen rectal digital (**TR**) **anormal** —si se realiza— o con un **nivel de PSA superior a 7 ng / ml** deberían ser sometidos directamente a una biopsia transrectal.
- Sugieren que los hombres con un nivel entre 4ng / mL y 7ng / mL repitan la medición varias semanas más tarde (*Grado 2C*).
- Sugieren que los hombres con biopsias negativas extensas deben ser tratados de manera similar a los hombres que no han sido previamente sometidos al cribado (*Grado 2C*).

2. DYNAMED PLUS [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 113802, Prostate cancer screening; [updated 2016 Jul 07, cited place cited date here]; [about 31 screens]. Available from <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113802>. Registration and login required.

A quién: hombres de 50 a 69 años y mayores de 40 años con factores de riesgo (raza negra o antecedentes familiares en parientes de primer grado) en la **toma de decisiones compartida** para una elección informada **sobre el cribado** del cáncer de próstata

Cómo: **PSA como principal método para el cribado de cáncer de próstata (recomendación fuerte)**, aunque ningún nivel de corte parece tener alta sensibilidad ni alta especificidad para la detección de cáncer de próstata. Considerar también un examen rectal digital (TR) como un método de cribado complementario (*recomendación débil*).

Factores de riesgo: edad avanzada, raza negra, antecedentes familiares (particularmente familiares de primer grado diagnosticados antes de los 65 años) y portadores de mutaciones en el BRCA. Un IMC elevado se relaciona con cáncer de próstata avanzado y con un aumento de la mortalidad por cáncer de próstata.

Recomendaciones de asociaciones profesionales:

Dynamed Plus analiza **7 guías de práctica clínica:**

A. Guías urológicas

- 1. American Urological Association (AUA)**
- 2. European Association of Urology (EAU)**

B. Guías de salud pública

- 3. United States Preventive Services Task Force (USPSTF)**
- 4. Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)**
- 5. Guía de atención primaria: American College of Physicians (ACP)**

C. Guías oncológicas

- 6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**
- 7. American Cancer Society (ACS)**

Conclusiones comunes:

- 1. Efectos en la mortalidad:** el cribado de cáncer de próstata no parece reducir todas las causas de mortalidad por cáncer de próstata (*nivel 2*) y existen contradicciones en relación con la reducción de la mortalidad específica del cáncer de próstata. (*Nivel 2: Representación de los resultados de la investigación que abordan los resultados clínicos y uso de algún método de investigación científica, pero que no cumple los criterios de calidad para lograr el etiquetado de las pruebas de nivel 1*).
- 2. Complicaciones de la biopsia:** la biopsia prostática se asocia a complicaciones en el 17% de los pacientes.
- 3. Punto de corte del PSA:** ningún valor de PSA parece tener alta sensibilidad y alta especificidad en la detección de cáncer de próstata (*nivel 2*).
- 4. Tasas similares de detección en el cribado cada 2 años o cada 4 años.**
- 5. El intervalo de 2 años en pacientes de 55-59 años podría tener el mejor coste-efectividad.**

3. FISTERRA: Guía clínica de **Cáncer de próstata** Fecha de la última revisión: **18/10/2012.**

Aunque la consideramos desactualizada, ya que contamos con sumarios más recientes, en resumen diremos que ninguno de los dos estudios prospectivos analizados (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Cancer Screening Trial” (PLCO) y “European Randomized Screening for Prostate Cancer” ERSPC (Schröder FH, 2012)) consigue resolver la cuestión.

4. COCHRANE LIBRARY Screening for prostate cancer (Review) *Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P*

En septiembre de 2010, los mismos autores publican en el BMJ journal la revisión “**Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials**”, cuya conclusión fue que no se encontró un impacto significativo de la detección del cáncer de próstata en la mortalidad global o la muerte por cáncer de próstata, los resultados más críticos para los pacientes.

Sus hallazgos sugieren que **el cribado conduce a un aumento en el diagnóstico de cáncer de próstata en estadio temprano que no parece traducirse en un beneficio en la supervivencia global y supervivencia específica para el cáncer de próstata.** El hallazgo de que un aumento de la tasa de diagnóstico **no se traduce en mejores tasas de mortalidad global y específica** de la enfermedad es probablemente multifactorial y se relaciona en parte con el curso natural prolongado y relativamente lento en muchos pacientes, particularmente aquellos con cáncer de próstata de bajo grado ⁽¹³⁾.

En esta revisión se incluyen 5 ensayos controlados aleatorizados, y cuasialeatorizados, de cribado versus no cribado para cáncer de próstata, con diferencias significativas en el diseño metodológico entre ellos. Las conclusiones principales de cada uno de ellos son:

- 1. ESTUDIO ERSPC**
- 2. ESTUDIO DE NORRKOPING**
- 3. ESTUDIO PLCO**
- 4. ESTUDIO DE QUÉBEC**
- 5. ESTUDIO DE ESTOCOLMO**

Conclusiones comunes a los 5 estudios:

El cribado del cáncer de próstata que incluyó pruebas de PSA, **aumentó el número de hombres diagnosticados** con cáncer de próstata, **pero no redujo la mortalidad específica** o específica del cáncer de próstata.

Un metanálisis agrupado de los 5 estudios incluidos en esta revisión identificó que **el cribado no disminuye significativamente la mortalidad específica del cáncer de próstata y se asocia con un alto grado de sobrediagnóstico, tratamiento y daños relacionados con el cribado**. Dada la variación en el diseño del estudio y la calidad en los cinco estudios incluidos, se podría argumentar que los estudios de agrupación no son apropiados. No obstante, **la evaluación de cuatro de los cinco estudios individualmente por intención a tratar también mostraron que no había disminución de la mortalidad específica por cáncer de próstata**.

Los daños conocidos relacionados con el cribado (falsos positivos con pruebas de PSA, complicaciones asociadas a biopsias guiadas por TRUS, sobrediagnóstico y daños relacionados con el tratamiento) sugieren que cualquier pequeño beneficio de mortalidad del cribado a los 11 años sería cuestionado por la ocurrencia de estos daños que ocurren precozmente y pueden persistir.

Para **los hombres que expresan interés** en las pruebas de cáncer de próstata, incluidos los que tienen factores de riesgo como antecedentes familiares de cáncer de próstata o de raza negra, **los médicos deben adoptar un enfoque compartido e informado para la toma de decisiones**.

Los hombres que tienen una expectativa de vida de menos de 10 a 15 años (ya sea debido a la edad o condiciones comórbidas) deben ser informados de que las pruebas para el cribado cáncer de próstata es poco probable que sea beneficioso dado los daños asociados con las pruebas.

Creer que en lugar de aconsejar el cribado a todos los hombres, el asesoramiento debe ser dirigido a los hombres que preguntan sobre la detección, o aquellos que han sido previamente seleccionados, con el fin de proporcionar información actualizada.

La evidencia sugiere que la prueba de PSA no tiene las características requeridas para ser utilizado como una prueba de detección extendida para el cáncer de próstata (Holmström 2009).

Si se va a utilizar la prueba de PSA como herramienta de cribado, se necesitan mayores pruebas para establecer valores de corte para los resultados de las pruebas «negativas» y «positivas» para garantizar que los pacientes no se someten a investigaciones invasivas innecesarias

5. TRIPDATA BASE: FAMILY PRACTICE NOTEBOOK:

http://www.fpnotebook.com/Uro/HemeOnc/PrstCncr.htm#fpnContent-panel-id_3

No se recomienda el cribado a partir de 2012 por AAFP y USPTF

Otras organizaciones (ACS, ACP, AUA) recomiendan ofrecer la detección a través de la toma de decisiones compartida.

6. PREEVID: ¿Cuáles son las recomendaciones actuales (2016) sobre el cribado de cáncer de próstata mediante PSA, en un varón de 50 años, asintomático? (2016)

http://www.murciasalud.es/preevid.php?op=mostrar_pregunta&id=21192&idsec=453

Estos autores revisan las memorias de Uptodate y Dynamed plus (ya comentadas) concluyendo que ambas coinciden en **no recomendar el cribado en pacientes asintomáticos** y en ofrecer un proceso de decisión compartida tras una información detallada e individualizada sobre las ventajas y problemas del cribado. El sumario de Uptodate sugiere debatir, cada 2 años, en hombres asintomáticos y sin antecedentes familiares de cáncer de próstata, a partir de los 50 años de edad (y hasta los 69) las ventajas e inconvenientes del cribado y tomar la decisión de acuerdo con sus preferencias.

Destacan que desde la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC) en el año 2014, el grupo de trabajo para el proyecto "Recomendaciones no hacer" publicó una guía con 15 puntos, en el cual en el apartado número 12 se recomendaba la no utilización del PSA como método de cribado en CP en individuos asintomáticos.

Sobre las últimas recomendaciones de la Asociación Española de Urología (AEU), en junio del 2012, coincidiendo con el LXXVII Congreso Nacional de Urología: «el PSA es la única herramienta válida para diagnosticar el cáncer de próstata», preconizando su uso racionalizado, en función de la edad y los antecedentes familiares de cada paciente. Asimismo se insistía en la necesidad de informar al paciente de la evidencia científica actual sobre el cribado en CP. El comentario final fue que la realización de PSA era recomendable en varones entre 50 y 65 años, o menores de esta edad si tienen antecedentes familiares de CP.

La Asociación Europea de Urología (EAU), en la última actualización de 2015 de la guía clínica sobre cáncer de próstata, se proponía para los hombres de 50 años asintomáticos, una estrategia individualizada adaptada al riesgo de tener CP, en pacientes bien informados sobre las ventajas y desventajas de la utilización del PSA, con buen estado de salud y al menos 10-15 años de expectativas de vida.

4 CONCLUSIONES E IMPLICACIONES PRÁCTICAS: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DANDO ESPECIAL IMPORTANCIA A SU APLICABILIDAD Y REPERCUSIONES PRÁCTICAS

Tras analizar los seis sumarios de evidencia, podemos llegar a las siguientes conclusiones respecto a las recomendaciones del cribado del cáncer de próstata mediante el PSA en varones mayores de 50 años:

- 1. No se recomienda el cribado sistemático a los varones a partir de los 50 años:** pese a que ha existido un aumento en la detección de casos de cáncer de próstata, no se ha producido una disminución en la mortalidad.
- 2. Sí existe recomendación clara en la participación del paciente en la toma de decisiones compartida,** de forma que debemos informar de forma adecuada sobre el cribado del cáncer de próstata en los varones a partir de los 50 años, presentando los riesgos y beneficios del mismo. En caso de que los pacientes pertenezcan a grupos de riesgo (hombres de raza negra, hombres con antecedentes familiares de cáncer de próstata, particularmente en parientes menores de 65 años y hombres a los que se conoce o que probablemente tienen BRCA1 o mutaciones BRCA2) estas discusiones comenzarán a los 40-45 años. La comparación de las tasas de mortalidad entre diferentes poblaciones, grupos de riesgo y no riesgo, pueden aconsejar el cribado en los grupos de riesgo (mortalidad específica del grupo de riesgo).
- 3. Existe evidencia en la no recomendación de la detección precoz del cáncer de próstata en pacientes con una esperanza de vida menor de 10-15 años.**
- 4. La biopsia prostática se asocia a complicaciones en el 17% de los pacientes.**
- 5. En cuanto al tratamiento del cáncer de próstata, cualquiera de ellos se asocia a complicaciones:** la mortalidad quirúrgica es aproximadamente de 1,1-0,5%, la prostatectomía radical puede disminuir sustancialmente la **función sexual** en el 20 al 70% de los hombres y conducir a **problemas urinarios** en el 15 al 50%, la radioterapia ha causado **disfunción eréctil** en 20 a 45% de los hombres con función eréctil previamente normal, **incontinencia urinaria** en 2 a 16% de hombres

previamente continentes y **disfunción intestinal** en 6 a 25% de los hombres con intestino previamente normal.

6. **Ningún** valor de PSA parece tener **alta sensibilidad y alta especificidad** en la detección de cáncer de próstata.
7. En el caso en el que se decida el cribado, sugieren tasas similares de detección en el **cribado cada 2 años o cada 4 años**, de forma que no resulta beneficioso una medición anual como método de cribado, consiguiendo mejor coste-efectividad con un periodo más largo.

De forma que como conclusión final recomendamos el cribado mediante el PSA en pacientes que expresan interés en las pruebas de cáncer de próstata, incluidos los que tienen factores de riesgo como antecedentes familiares de cáncer de próstata o de raza negra, siempre bajo la premisa de que el paciente conozca perfectamente cuál es el significado del resultado de la prueba (tanto si resulta positivo como negativo), así como los posibles efectos adversos de la biopsia transrectal si se realizara o del tratamiento en caso de ser necesario. El paciente debe ser conocedor de que no existe evidencia de reducción en la mortalidad del cáncer de próstata a partir de su cribado, sin embargo sí se ha demostrado un aumento de la morbilidad junto con una reducción de los QALYs.

Debemos recordar que desafortunadamente no disponemos de la herramienta idónea para el cribado del cáncer de próstata, ya que el PSA no reúne las características necesarias.

Actualmente, se está investigando acerca de nuevos biomarcadores que proporcionen mejores condiciones para la detección del cáncer prostático ⁽⁵⁾. Dos nuevas herramientas, como el 4Kscore test (combina los datos procedentes de la determinación de 4 sustancias en la sangre: PSA, PSA libre, PSA intacto y Calicreína humana 2) y la puntuación PCA3, podrían permitirnos reducir el número de biopsias innecesarias de próstata en hombres sometidos a prueba de PSA.

Por otro lado, actualmente ⁽¹⁴⁾ la Asociación Española de Urología (AEU) en el marco del Día Europeo de la Salud Prostática, del 15 de septiembre de 2016 presenta importantes novedades diagnósticas y terapéuticas en el cáncer de próstata. La AEU explica que las claves de futuro de la oncología urológica se dirigen, fundamentalmente, hacia un diagnóstico más precoz y preciso, que permita una caracterización molecular de la agresividad de la enfermedad y haga posible una medicina personalizada buscando la mayor supervivencia con la mejor calidad de vida posible.

En el cáncer de próstata localizado, la incorporación de técnicas de imagen como la Resonancia Magnética multiparamétrica, acompañadas de biopsias transperineales a las que pronto se incorporarán marcadores genéticos e inmunohistoquímicos, permitirán decidir a qué pacientes tratar y a quienes no y, respecto a estos últimos, a quienes proponer un tratamiento focal, radical o multidisciplinar.

De esta manera, nos posicionamos del lado de la SEMFYC, que en sus “Recomendaciones de no hacer” (2016), destaca la recomendación número 12 como “**No realizar de forma sistemática la determinación de antígeno prostático específico (cribado PSA) en individuos asintomáticos**”, concluyendo que la respuesta a nuestra pregunta original es un claro no, a la espera de nuevos marcadores que permitan esclarecer el diagnóstico del cáncer de próstata. Mientras tanto, no debemos realizar en nuestras consultas de Atención Primaria la medición del PSA como cribado del cáncer de próstata.

5 BIBLIOGRAFÍA

1. Guyatt G. Preface. En: Guyatt G, Rennie D (eds.) *User's Guide to the Medical Literature. Essentials of Evidenced Medicine Clinical Practice*. AMA Press, EE.UU. 2002.
2. R. Aguilera Eguía. CARTA AL DIRECTOR ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis?. *Rev Soc Esp Dolor* 2014; 21(6): 359-360.
3. E. Urrea, R. Mauricio. *La revisión sistemática y su relación con la práctica basada en la evidencia en salud*. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* Artículo Teórico 18(4) jul.-ago. 2010
4. <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/incidencia.aspx>
5. Filella, X. and Foj, L. (2016). Prostate Cancer Detection and Prognosis: From Prostate Specific Antigen (PSA) to Exosomal Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11), p.1784.
6. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 113802, Prostate cancer screening; [updated 2016 Jul 07, cited **place cited date here**]; [about 31 screens]. Available from <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113802>. Registration and login required.
7. Carlsson, S., de Carvalho, T., Roobol, M., Hugosson, J., Auvinen, A., Kwiatkowski, M., Villers, A., Zappa, M., Nelen, V., Páez, A., Eastham, J., Lilja, H., de Koning, H., Vickers, A. and Heijnsdijk, E. (2016). *Estimating the harms and benefits of prostate cancer*

screening as used in common practice versus recommended good practice: A microsimulation screening analysis. Cancer, 122(21), pp.3386-3393.

8. Hoffman, RM. "Screening for prostate cancer." *New England Journal of Medicine* 365.21 (2011): 2013-2019.
9. Hoffman RM. Screening for prostate cancer. This topic last updated: Mar 09, 2016. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016.
10. ¿Cómo formular preguntas clínicas contestables? Disponible en <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/como-formular-preguntas-clinicas-contestables/>
11. Gorroñoigoitia A, Alcorta I, Rotaeché, R. ¿Cómo estar al día?. AMF 2016;12(1):15-25
12. Tranche S, Marzo M, Brotons F, Cerecedo MJ, Gonzalez A, Lazaro MJ. Recomendaciones no hacer. Grupo de trabajo de la semFYC para el proyecto Recomendaciones no hacer. Barcelona: Ed. Semfyc; 2014.
13. M. Djulbegovic, RJ. Beyth, MM. Neuberger, Taryn L. Stoffs, J. Vieweg, B. Djulbegovic, P. Dahm.. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2010; 341
14. Asociación Española de Urología. En el marco del Día Europeo de la Salud Prostática, del 15 de septiembre de 2016: Importantes novedades diagnósticas y terapéuticas en el Cáncer de Próstata. Disponible en <http://www.aeu.es/Noticias.aspx?IDN=2438>

6 ANEXO: RECOMENDACIONES

A. UPTODATE

Grado 2 es una recomendación débil. Significa "esta es nuestra sugerencia, pero es posible que desee reflexionar sobre ello". Para las recomendaciones del Grado 2, los beneficios y los riesgos pueden estar equilibrados, o los beneficios y riesgos pueden ser inciertos. Al decidir si debe seguir una recomendación de Grado 2 en un paciente individual, puede pensar en los valores y preferencias de su paciente o en la aversión al riesgo de su paciente.

Grado B significa que las mejores estimaciones de los beneficios y riesgos críticos provienen de ensayos controlados aleatorios con limitaciones importantes.

Grado C significa que la evidencia proviene de estudios observacionales, experiencia clínica no sistemática, o de ensayos controlados aleatorios con graves defectos. Cualquier estimación del efecto es incierta.

B. DYNAMED PLUS

*Las **recomendaciones fuertes** se utilizan cuando, sobre la base de las pruebas disponibles, los clínicos (sin conflictos de interés) tienen un alto grado de confianza en que las consecuencias deseables (beneficios para la salud, disminución de costos y cargas) compensan las consecuencias indeseables (daños, costos, .*

*Las **recomendaciones débiles** se utilizan cuando, sobre la base de la evidencia disponible, los médicos creen que las consecuencias deseables e indeseables están bien equilibradas, o existe una incertidumbre apreciable sobre la magnitud de las consecuencias esperadas (beneficios y daños). Las recomendaciones débiles se usan cuando los médicos no están de acuerdo en los juicios sobre el beneficio y el daño relativos, o tienen poca confianza en sus juicios. También se utilizan recomendaciones débiles cuando el conjunto de valores y preferencias de los pacientes sugiere que los pacientes informados pueden tomar diferentes decisiones.*

American Urological Association (AUA):

- *Grado B: evidencia de moderada calidad*
- *Grado C: evidencia de baja calidad*

European Association of Urology (EAU):

- *Grado A: Basado en estudios clínicos de buena calidad y consistencia que abordan las recomendaciones específicas e incluyen al menos un ensayo aleatorio*
- *Grado B: Basados en estudios clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados*
- *Grado C: Realizados a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad*
- *Nivel 2b: Por lo menos 1 un tipo de estudio cuasi-experimental bien diseñado*
- *Nivel 3: Estudios no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación e informes de casos*

United States Preventive Services Task Force (USPSTF)

- *Grado D: recomienda no proporcionar el servicio con moderada a alta certidumbre de que no existe ningún beneficio neto o que los daños no compensan los beneficios*

Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)

- *Recomendación fuerte: los efectos deseables de la intervención superan sus efectos indeseables o los efectos indeseables superan sus efectos deseables. Implica que la mayoría de los individuos mejor atendidos por el curso de acción recomendado, evidencia de baja calidad: Es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación*
- *Recomendación débil: Los efectos deseables de la intervención probablemente sobrepasan los efectos indeseables O los efectos indeseables probablemente superan sus efectos deseables, pero existe una incertidumbre apreciable. Implica que la mayoría de los individuos requerirían un curso de acción recomendado, pero muchos no, calidad de evidencia moderada: Es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza de la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.*

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

- *Categoría 2A: Basado en el nivel de evidencia más bajo, hay un consenso uniforme de NCCN que la intervención es apropiada*
- *Categoría 2B: Basado en el nivel de evidencia más bajo, hay un consenso de NCCN que la intervención es apropiada*

- **American Society of Clinical Oncology (ASCO)**

- Hombres con una esperanza de vida ≤ 10 años, debe descartarse el cribado general del cáncer de próstata con PSA total (*Recomendación fuerte, Evidencia de calidad moderada*)
- En hombres con una esperanza de vida > 10 años, discutir si las pruebas de PSA son apropiadas para ellos (*Recomendación fuerte, Evidencia de calidad moderada*)
 - *Recomendación fuerte: Una fuerte evidencia de un verdadero efecto neto por resultados consistentes, con o sin excepciones*
 - *Evidencia de calidad moderada: Confianza moderada de que la evidencia disponible refleja verdadera magnitud y dirección del efecto neto, investigaciones adicionales poco probables de alterar la dirección del efecto neto, aunque pueden alterar la magnitud del efecto neto.*

